

塩酸メトクロプラミド(ドーパミン受容体阻害剤)の EOG L/D 比への影響

丸岩 太, 金 時東, 直井 信久, 澤田 惇

宮崎医科大学眼科学教室

要 約

選択的 D_2 ドーパミン作動性受容体阻害剤である塩酸メトクロプラミド (10 mg) を投与して正常人 5 名 10 眼に対して **electro-oculogram (EOG)** を, 3 名 6 眼に対して **electroretinogram (ERG)** を施行した. EOG では, 15 分間の暗順応の後静注した. 投与前の L/D 比の平均と標準誤差は, 2.13 ± 0.14 であった. 投与後, 暗順応時の EOG の振幅は増大し, L/D 比は 1.60 ± 0.07 ($p < 0.01$) と有意に抑制された. 閃光 ERG において, a, b 波の振幅の減弱 (12% と 11%) 傾向, 律動様小波 OP 2, OP 3 の振幅の増大 (23% と 19%) 傾向を認めた. 潜時は a 波, OP 2, OP 3 にて延長する傾向が見られた. 本実験から網膜の D_2 ドーパミン作動性受容体を遮断することにより EOG の明上昇が抑制されることが判明したがその機序の解明には更に研究が必要である. (日眼会誌 96: 375-380, 1992)

キーワード: 選択的 D_2 ドーパミン作動性受容体阻害剤, 塩酸メトクロプラミド, EOG, L/D 比, ERG

Effect of Metoclopramide, Dopamine Receptor Blocker, on the EOG Light Peak

Futoshi Maruiwa, Si-Dong Kim, Nobuhisa Nao-i and Atsushi Sawada

Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College

Abstract

We studied the effects of metoclopramide hydrochloride (MTCL), a D_2 -selective dopamine receptor antagonist, on the electro-oculograms (EOGs) in 10 eyes of 5 healthy volunteers and on the electroretinograms (ERGs) in 6 eyes of 3 volunteers. MTCL was given intravenously after 15 minutes of dark adaptation. The L/D ratio of EOG was 2.13 ± 0.14 (mean \pm SE) before the administration of MTCL. After the administration of MTCL, the dark-adapted EOG amplitudes increased transiently. MTCL significantly depressed the L/D ratio to 1.60 ± 0.07 ($p < 0.01$). The a- and b-wave amplitudes of the flash ERG decreased by 12% and 11% respectively. However, the OP2 and OP3 amplitudes of oscillatory potential increased by 23% and 19% respectively. The implicit times of all waves mentioned above tended to be prolonged. This study shows that a blockade of D_2 -dopamine receptor suppresses the EOG light peak. Further investigations are needed to clarify the exact mechanism of this effect. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 375-380, 1992)

Key words: D_2 -selective dopamine receptor antagonist, Metoclopramide hydrochloride, EOG, L/D ratio, ERG

別刷請求先: 889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎医科大学眼科学教室 丸岩 太

(平成3年2月4日受付, 平成3年7月22日改訂受理)

Reprint requests to: Futoshi Maruiwa, M.D. Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College.
5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki 889-16, Japan

(Received February 4, 1991 and accepted in revised form July 22, 1991)

I 緒 言

常在電位明上昇 (light rise) は、脊椎動物では光刺激開始後約 10 分内外で認められる角膜側陽性の緩徐な波である。1953 年 Noell¹⁾が、ヨウ素酸ナトリウムにて網膜色素上皮細胞を障害すると明上昇が消失することを見出し、明上昇が網膜色素上皮由来の成分であることを指摘した。また 1982 年に Griff ら²⁾および Linsenmeier ら³⁾は、細胞内微小電極を用いて明上昇の細胞起源を研究し明上昇が網膜色素上皮細胞の basal 膜の緩徐な脱分極応答に由来することを見出した。光が視細胞に吸収されて basal 膜が脱分極するまでの機序の詳細は未だ不明であるが、現在のところ光が視細胞に吸収され第 1 の伝達物質である“light-peak substance”が放出され色素上皮の apical 膜の受容体に結合し次に網膜色素上皮細胞内の第 2 の伝達物質の濃度を変化させることにより basal 膜の脱分極を生じさせるのではないかと考えられている⁴⁾。この第 1 の伝達物質である“light-peak substance”の候補の一つとしてドーパミンがある⁴⁾⁵⁾。

ドーパミンは、脊椎動物の網膜において重要な神経伝達物質で内網状層、アマクリン細胞間に存在することが知られており、光刺激またはカリウムによる脱分極により細胞外に放出される⁶⁾⁷⁾。また、ドーパミン受容体には、中枢神経と同様に D₁、D₂ のサブタイプが存在し、D₂ ドーパミン受容体は、ウシの杆体外節に、ラット、サル、ヒトにおいて外顆粒層に存在するとされている⁸⁾⁹⁾。網膜色素上皮におけるドーパミン受容体の存在は哺乳類では知られていないが哺乳類以外では認められている¹⁰⁾¹¹⁾。下級な脊椎動物の日内変動を示す retinomotor movement に関与する色素上皮細胞内の色素移動は、ヒキガエルにおいては、D₁ 受容体を介して green fish および *Xenopus laevis* においては D₂ 受容体を介して行われることが知られている¹²⁾¹³⁾。

ドーパミンと常在電位、明上昇に関する最近の研究として、Dawis ら⁵⁾は、ネコ灌流眼の実験においてドーパミンは、低濃度 (10~20 μ M) では常在電位を一時的に増加させ、高濃度 (140 μ M) では明極大をも抑制し、D₁ 受容体阻害剤である cis-flupenthixol によっても同様の結果を得たと報告した。Gallemore ら¹⁴⁾は、ヒナの神経網膜一網膜色素上皮一脈絡膜標本を用いてドーパミンが明上昇を抑制することを示した。Rudolf ら¹⁵⁾は、2~4 週目のニワトリにドーパミン、6-ヒドロキシドーパミン (ドーパミン作動性神経細胞に対する神経

毒) を投与し、indirect EOG を施行し、ドーパミンによる眼球常在電位の増加、ドーパミン枯渇状態での明上昇、暗極小の増加を示した。

今回、われわれは正常人 5 人に対して D₂ ドーパミン作動性受容体阻害剤の一つである塩酸メトクロプラミド (metoclopramide hydrochloride) 10 mg を静注し EOG への影響および 3 人の正常人での ERG への影響を調べ、興味ある知見を得たのでここに報告する。

II 対象と方法

対象は 23 歳から 33 歳まで (平均 26 歳) の 5 名 (男性 4 名、女性 1 名) 10 眼で眼疾患を有しない正常人である。被検者は全て 1.0 以上の矯正視力を有し、一般眼科検査 (細隙燈顕微鏡検査、眼圧、眼底検査等) において異常を示さなかった。実験に際しては実験内容について十分に説明し、被検者の理解と同意を得た。EOG の測定には Medelek 社 ERG-EOG stimulator (1 Hz にて視角 30° の位置の赤色固視灯が交互に点滅する) を用い、得られた電位は日本電気三栄の 7S12 を用い high cut : 30 Hz, low cut : 0.5 Hz, 感度 50 μ V/div の条件にて増幅した。

EOG の測定方法は、Mydrin P[®] にて散瞳した後、15 分間の暗順応、15 分間の明順応 (1,000 lux) の記録を行ない対照とした。後日同時刻に選択的 D₂ 受容体阻害剤である塩酸メトクロプラミド (プリンペラン[®]) 10 mg を静注し EOG を施行した。15 分間の暗順応の後、被験者に眼帯を行ないなおかつ閉眼してもらい赤色光のもとに 2 ml を 30 秒以内に腕より静注し、それからなお 15 分間常在電位の変動を記録した後、明順応を 15 分間行った。1 分間に 15 から 20 回眼球を固視標に従って左右運動させその時に得られた EOG 波形のうちの 8 から 10 個を目視で計測した。また塩酸メトクロプラミドによる EOG L/D 比低下の原因を推定するため、ERG を測定した。ERG を施行したものは 25 歳から 36 歳まで (平均 29 歳) の男性 3 名 6 眼である。ERG の測定装置には、東洋メディカル社のポータブル ERG PE-300 を用いた。フラッシュ光は 20 Joule、測定条件は、時定数 0.2 秒、感度 100 μ V/div、掃引速度 10 msec/div である。フリッカー ERG は電極内に埋め込まれた赤色 LED を刺激光源とした。ERG の測定方法は、散瞳下にて 20 分間の暗順応後閃光 ERG を記録、その後 5 分間の明順応を行い 30 Hz フリッカー ERG を施行し対照とした。後日同時刻に塩酸メトクロプラミド 10 mg を静注し対照と同様の条件で ERG を記録

した。

得られた結果の有意差検定には t 検定を用いた。

III 結果

図1に EOG の平均 (n=10) を経時的に示した。暗順応開始後 8 分で暗極小が認められそれに続き明順応

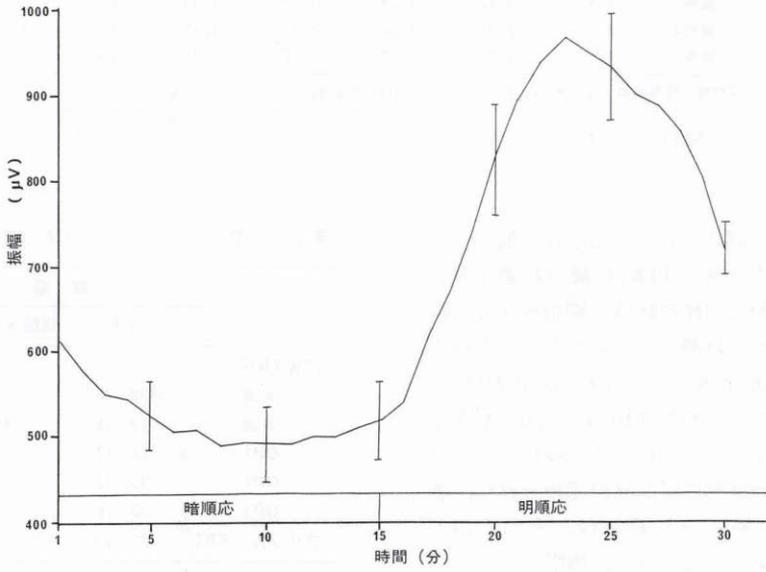


図1 コントロールの各時間ごとの平均の EOG と標準誤差, (n=10)

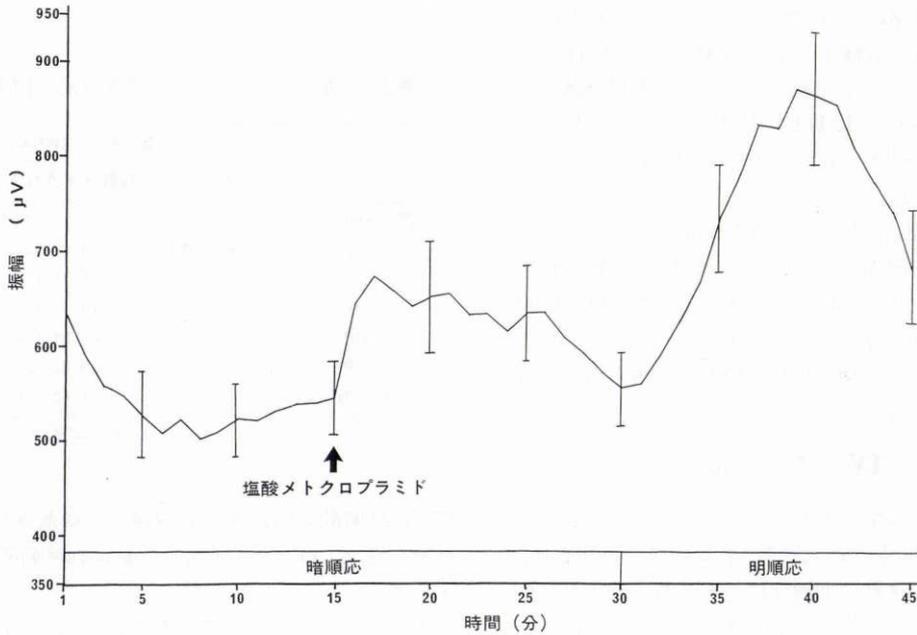


図2 塩酸メトクロプラミド投与時の各時間ごとの平均の EOG と標準誤差, (n=10)

↑: 塩酸メトクロプラミド投与

表1 塩酸メトクロプラミドの投与前後のEOGのL/D比

	L/D 対照		L(MTCL)/ D(投与前)		L(MTCL)/ D(MTCL)	
	右	左	右	左	右	左
症例1	2.05	2.13	2.22	2.12	1.75	1.81
症例2	2.42	1.90	1.60	1.59	1.52	1.50
症例3	1.48	1.52	1.29	1.38	1.18	1.28
症例4	2.33	2.20	2.38	2.19	1.78	1.76
症例5	2.56	2.79	2.13	1.82	1.79	1.67
平均値±標準誤差	2.14±0.14		1.87±0.12		1.60±0.07*	

MTCL: 塩酸メトクロプラミド

*p<0.01

開始後8分で明極大が認められた。図2は塩酸メトクロプラミドを投与したときのEOG振幅の経過を表わしたものである。対照と同様に暗順応開始後8分に暗極小が認められたのち、塩酸メトクロプラミドを静注したところ急激なEOG振幅の(すなわち常在電位の)上昇が認められた。この上昇は約10分持続し、常在電位はその後徐々に低下していった。その後明順応を開始すると明順応開始後9分に明上昇が認められた。薬剤を投与しなかった場合のL/D比は、平均2.13±0.14(平均値±標準誤差)であった。塩酸メトクロプラミドを投与した場合は、投与前の最小振幅(すなわち対照における暗極小に対する)を基準としてL/D比を計算すると1.87±0.12であった。また薬剤投与後のEOG最小振幅を暗極小として計算するとL/D比は1.60±0.07であった。対照と後者を比べた場合調べたすべての眼においてL/D比の低下が認められ、塩酸メトクロプラミド投与前後で有意の差が認められた(p<0.01)(表1)。

ERGでは、投与前投与後に有意な差は見られなかったものの、閃光ERGではa波、b波、OP1波の減弱傾向、OP2、OP3波の増強傾向が認められた。潜時は全体的に延長する傾向が見られた。30 HzフリッカーERGでは、振幅の低下、位相のずれの増大する傾向が認められた(表2, 3)。

IV 考 按

今回使用した塩酸メトクロプラミド(プリンペラン®)は、選択的D₂受容体阻害剤で、臨床的には中枢性、末梢性に腸管の運動の抑制作用があるので制吐剤として使用されている。本剤はpH 2.5~4.5で2 ml中に10 mgの塩酸メトクロプラミドを含み浸透圧比は生理食塩水に対して約1である。血液内での半減期は4時

表2 塩酸メトクロプラミド投与前後のERG振幅

	振 幅 (μV)	
	対 照	塩酸メトクロプラミド
閃光ERG		
a波	430±26	379±51 ↓
b波	519±16	461±62 ↓
OP1	72±17	58±7 ↓
OP2	35±12	43±11 ↑
OP3	32±6	38±5 ↑
フリッカーERG	77±23	50±28 ↓
m±SEM(n=6)		

↑: 塩酸メトクロプラミド投与後に増加傾向を示すもの

↓: 塩酸メトクロプラミド投与後に減少傾向を示すもの

表3 塩酸メトクロプラミド投与前後のERG潜時

	潜 時 (msec)	
	対 照	塩酸メトクロプラミド
閃光ERG		
a波	9.4±0.9	9.7±1.1
b波	44.9±3.3	44.7±5.2
OP1	18.0±0.6	18.3±0.3
OP2	25.1±0.5	25.8±0.4
OP3	31.9±1.1	33.3±1.3
フリッカーERG	38.9±2.1	41.8±2.1
m±SEM(n=6)		

間で、24時間以内に80%が腎臓から排泄され、眼内への移行性は、はっきりしていないが血液脳関門は通過する¹⁶⁾。

網膜色素上皮由来の電位は血液中の浸透圧やpHの変化に鋭敏であることが知られている^{17)~19)}。本剤は浸透圧比はほぼ1であるので浸透圧による常在電位への

影響は考えにくい。pHは低いが静注した量も2mlと少なく血液の緩衝作用が働くことなどより血液のpHはほとんど変化しないであろうと想像される。pHの影響について、Dawisら¹⁹⁾は、ネコ灌流瞳においてpHの低下する状態では常在電位は一過性に低下し逆にpHが上昇するときは常在電位は一過性に増大すると述べた。今回の結果においても塩酸メトクロプラミド静注が血液pHに影響を及ぼすとすれば血液pHは低下し常在電位は一過性に減少するはずであるが、常在電位は上昇しており(図2)、このことは今回の結果が血液のpHの変化にもとづくものではないことを示唆している。

今回の実験では、D₂受容体阻害剤によりL/D比の低下をみた(表1)。D₂受容体は、哺乳類の網膜において光刺激を受けた際に刺激されるとされている⁹⁾。故に、D₂受容体をブロックすることは光の作用を抑制する方向に働くことが推測される。

L/D比が低下したメカニズムはin vivoの実験ということもあり推論の域を出ないが次のようなことが考えられる。

まず、網膜色素上皮にD₂受容体が存在しその受容体が明上昇の発生に関与して塩酸メトクロプラミドによりブロックされたと考えることも可能である。しかし現在のところ哺乳類網膜色素上皮にD₂受容体が存在するという報告はない。また明上昇発生の第2の伝達物質としてcAMPがあげられているが⁵⁾²⁰⁾、cAMPと関係するのはD₁受容体で、ドーパミンは、D₁受容体と連結したアデニレートシクラーゼを活性化してcAMPの増加をもたらす²¹⁾。Dawisら⁵⁾は、ネコにおいて高濃度(480 μM)のcAMPは、常在電位を増加させ、それは光刺激による明上昇と同様にbasal膜の分極によるとした。Nao-iら²⁰⁾は、外因性のcAMPはヒナにおいて網膜色素上皮細胞のbasal膜の電気抵抗を増加させるとともにbasal膜を過分極させることを報告し、Dawisらとの違いは種差によるものであろうと推論している。

次に、塩酸メトクロプラミドがアマクリン細胞の節前の抑制的(D₂)自己受容体に作用しネガティブフィードバックを抑制することにより内因性ドーパミンの放出を促し、放出されたドーパミンが網膜色素上皮に作用し明上昇を抑制した可能性も考えられる。明上昇に網膜内層が関与しているとする報告は多くみられる²²⁾²³⁾。Dawisら⁵⁾は、先の述べたネコ灌流眼の実験において、網膜神経から遊離されるドーパミンが明上

昇に関与する可能性を指摘している。しかし、Gallemoreら⁴⁾は、ヒナ神経網膜一網膜色素上皮一脈絡膜標本を用いた実験でドーパミンが明上昇を抑制することを示したうえで、これらの結果はドーパミンに特異的なものではないこと、灌流液中のCo²⁺添加によりCa²⁺依存性のシナプス伝達を遮断し2次神経細胞への伝達を阻害した状態でも明上昇が正常に記録されることから、明上昇に網膜内層の関与は必須のものではないことを示している。われわれも明上昇が視細胞一網膜色素上皮間の相互作用によって発生すると考えているが、網膜内層からのドーパミンが網膜色素上皮の電氣的応答を変化させる可能性は十分考えられる。

最後に視細胞に塩酸メトクロプラミドが影響をおよぼした可能性がある。この作用は視細胞への直接作用であっても、また網膜内層を介したフィードバックであってもよい。この可能性を裏づけるため、我々は塩酸メトクロプラミドを投与して閃光EGR、フリッカーERGを記録した。その結果a, b波, OP1の減少傾向, OP2, OP3の増大傾向を見た。これはさきにJaffeら²⁴⁾がヒトで行った実験を追試したものであるが、我々の結果は彼らのものとほぼ一致した。また、Gottlobら²⁵⁾は、ドーパミンの前駆体であるレボドーパをヒトに内服投与し、暗所見ERGにおいてb波の振幅の増大、潜時の延長を示している。これらの結果を総合すると、明上昇の引き金となる視細胞の光に対する過分極応答が塩酸メトクロプラミドで抑制されるために明上昇も抑制された可能性が考えられる。ただし、塩酸メトクロプラミド投与後常在電位の増加を認めており、網膜色素上皮細胞にたいして何らかのかたちで作用している可能性が高い。

このように今回の実験において観察されたL/D比の低下は、1) D₂受容体阻害剤が視細胞に作用しその結果視細胞の光に対する感受性が低下したため、2) D₂受容体阻害剤が直接色素上皮に存在するD₂受容体に作用したため、3) 抑制的(D₂)自己受容体を介してネガティブフィードバックが働き内因性ドーパミンが増加しそのための影響が生じた、4) それらの相互作用による結果、などが考えられるがその機序は不明である。今後更に、in vitro, in vivoでの動物実験が必要である。

文 献

- 1) Noell WK: Studies on the electrophysiology and metabolism of the retina. USAF School of Aviation Medicine Project 21-1201-0004. Texas;

- Randolph Field, 1—122, 1953.
- 2) **Griff ER, Steinberg RH**: Origin of the light peak: In vitro study of Gekko Gekko. *J Physiol* 331: 637—652, 1982.
 - 3) **Linsenmeier RA, Steinberg RH**: Origin and sensitivity of the light peak in the intact cat eye. *J Physiol* 331: 653—672, 1982.
 - 4) **Gallemore RP, Griff ER, Steinberg RH**: Evidence of a photoreceptor origin for the "light-peak substance". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 566—571, 1988.
 - 5) **Dawis SW, Niemeyer G**: Dopamine influences the light peak in the perfused mammalian eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 330—335, 1986.
 - 6) **Ehinger B**: Functional role of dopamine in the retina, in Osborne NN, Chader GJ (eds): *Progress in Retinal Research Vol 2*. New York, Pergamon Press, 213—232, 1983.
 - 7) **Taylor IH**: Ultrastructure and synapses of [³H] dopamine-accumulating neurons in the retina of the rabbit. *Exp Eye Res* 35: 555—572, 1982.
 - 8) **Dubocovich ML**: Role of melatonin in retina, in Osborne NN, Chader GJ (eds): *Progress in Retinal Research Vol 8*. New York, Pergamon Press, 129—151, 1988.
 - 9) **Koh S-WM, Chader GJ**: Retinal pigment epithelium in culture demonstrates a distinct β -adrenergic receptor. *Exp Eye Res* 38: 7—13, 1984.
 - 10) **Hughes BA, Miller SS, Farber DB, et al**: Adenylate cyclase stimulation alters transport in frog retinal pigment epithelium. *Am J Physiol* 252: c385—c395, 1987.
 - 11) **Dubocovich ML, Weiner N**: Pharmacological differences between the D-2 autoreceptor and the D-1 dopamine receptor in rabbit retina. *J Pharmacol Exp Ther* 233: 747—754, 1985.
 - 12) **Dearry A, Edelman JL, Miller S, et al**: Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in bullfrog cones via D2 receptors and in retinal pigment epithelium via D1 receptors. *J Neurochem* 54: 1367—1378, 1990.
 - 13) **Pierce M, Besharse J**: Circadian regulation of retinomotor movements I. Interaction of melatonin and dopamine in the control of cone length. *J Gen Physiol* 86: 671—689, 1985.
 - 14) **Gallemore RP, Steinberg RH**: Effects of dopamine on chick retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 67—80, 1990.
 - 15) **Rudolf G, Wioland N, Kempf E, et al**: Electrooculographic study in the chicken after treatment with neurotoxin 6-hydroxydopamine. *Doc Ophthalmol* 72: 83—91, 1989.
 - 16) **Schulze-Delrieu K**: Metoclopramide. *Gastroenterology* 77: 768—779, 1979.
 - 17) 河崎一夫, 柳田 隆, 山本幸子, 他: 人眼網膜色素上皮活動におよぼす高張液静脈内注入の影響. *臨眼* 31: 889—894, 1977.
 - 18) **Shirao Y, Steinberg RH**: Mechanisms of effects of small hyperosmotic gradients on the chick RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 2015—2025, 1987.
 - 19) **Dawis S, Hoffmann H, Niemeyer G**: The electroretinogram, standing potential and light peak of the perfused cat eye during acid-base changes. *Vision Res* 25: 1163—1177, 1985.
 - 20) **Naoi N, Gallemore RP, Steinberg RH**: Effect of cAMP and IBMX on the chick retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 54—66, 1990.
 - 21) **Kebabian JW, Calne DB**: Multiple receptor for dopamine. *Nature* 277: 93—96, 1979.
 - 22) 真館幸子: サル light rise におよぼす sodium aspartate および monoiodoacetic acid の影響. *日眼会誌* 84: 607—615, 1980.
 - 23) **Gouras P, Carr RE**: Light-induced DC responses of monkey retina before and after central retinal artery interruption. *Invest Ophthalmol* 4: 310—317, 1965.
 - 24) **Jaffe MJ, Levinson PD, Zimmlichman R, et al**: The effect of metoclopramide on the Ganzfeld electroretinogram. *Vision Res* 27: 1693—1700, 1987.
 - 25) **Gottlob I, Weghaupt H, Vass C**: Effect of levodopa on human luminance electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1252—1258, 1990.